

## PERSISTENT PREPARATION

Publication number: JP7196477 (A)

Publication date: 1995-08-01

Inventor(s): UEDA YOSHIO; HATA TAKEHISA; YAMAGUCHI HISAKI; UEDA SATOSHI; KOTANI MASAOKI +

Applicant(s): FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO +

Classification:


- international: A61K9/16; A61K9/20; A61K9/22; A61K9/28; A61K9/36; A61K9/50; A61K9/52; A61K9/16; A61K9/20; A61K9/22; A61K9/28; A61K9/30; A61K9/50; A61K9/52; (IPC1-7): A61K9/28; A61K9/52


- European: A61K9/20H6F2; A61K9/28H6F2; A61K9/50K; A61K9/50K2; A61K9/50M


Application number: JP19940221272 19940916


Priority number(s): GB19850018301 19850719


Also published as:

 EP0210540 (A1)

 EP0210540 (B1)

 US4871549 (A)

 JP62030709 (A)

 JP7072130 (B)

more >>

Abstract of JP 7196477 (A)

PURPOSE: To provide a persistent preparation in which the elution of a medicinal ingredient is controlled by the breakage of a water-insoluble substance. CONSTITUTION: The persistent preparation comprises a preparation produced by coating a nucleus coated with or containing a medicinal ingredient and a swelling agent with a water-insoluble substance. The swelling agent is contained in an amount sufficient for breaking the membrane of the water-insoluble substance after a prescribed time.

Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

特開平7-196477

(43) 公開日 平成7年(1995)8月1日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/28	C			
9/52	J			

審査請求 有 発明の数 1 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平6-221272  
 (62) 分割の表示 特願昭61-168934の分割  
 (22) 出願日 昭和61年(1986)7月17日  
 (31) 優先権主張番号 8 5 1 8 3 0 1  
 (32) 優先日 1985年7月19日  
 (33) 優先権主張国 イギリス (G B)

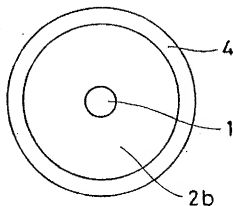
(71) 出願人 000005245  
 藤沢薬品工業株式会社  
 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号  
 (72) 発明者 上田 芳雄  
 神戸市東灘区御影中町1-3-5-204  
 (72) 発明者 秦 武久  
 向日市寺戸町西垣内13-7  
 (72) 発明者 山口 久己  
 西宮市門戸荘17-12-705  
 (72) 発明者 上田 聡  
 川西市新田246-16  
 (72) 発明者 小谷 雅昭  
 池田市緑丘2-2-10

(54) 【発明の名称】 持続性製剤

(57) 【要約】

【目的】 薬物の溶出が水不溶性物質の膜の破裂によって制御される持続性製剤を提供する。

【構成】 薬物および膨潤剤の混合物を被覆または含有した核に、水不溶性物質を被覆した製剤であって、該膨潤剤が所定時間経過後に該水不溶性物質の膜を破裂させるのに充分な量含有されている持続性製剤。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 薬物および膨潤剤の混合物を被覆または含有した核に、水不溶性物質を被覆した製剤であって、該膨潤剤が所定時間経過後に該水不溶性物質の膜を破裂させるのに充分な量含有されている持続性製剤。

【請求項2】 水不溶性物質がエチルセルロースを含む請求項1に記載の持続性製剤。

【請求項3】 膨潤剤が崩壊剤である請求項1または2に記載の持続性製剤。

【請求項4】 崩壊剤が低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウムまたはカルボキシメチルセルロースナトリウムである請求項3に記載の持続性製剤。

【請求項5】 剤型が球型粒、顆粒または錠剤である請求項1～4のいずれかに記載の持続性製剤。

【請求項6】 異なるラグタイムをもつ製剤を混合することによって得られる種々の溶出パターンを持つ請求項1～5のいずれかに記載の持続性製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 この発明は持続性製剤に関するものであり、さらに詳しくは製剤を被覆している水不溶性物質の膜の破裂時間を制御することにより、薬物の溶出に遅延時間（以下ラグタイムという）を生じさせ、その後に薬物自身の溶解度や消化液のpHに依存せず薬物を溶出させる持続性製剤に関するものであって、薬物を長時間持続できる持続性製剤として、副作用の発現を防止し、患者の服用回数を減らしたりするなどの目的で医薬分野で利用される。

## 【0002】

【従来の技術】 薬物の持続化を目的として、薬物をワックス類や水不溶性の高分子化合物等と混合して打錠したマトリックス錠、薬物を含む粒に水不溶性の被覆物質を施したマイクロカプセルあるいは腸液によって溶解する皮膜を施した腸溶性粒と胃で溶ける胃溶性粒とを適当な割合で混合した製剤等が広く研究されており、この中には実用化されているものもある。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】 上記のマトリックス錠あるいはマイクロカプセルでは、薬物は持続的に溶出されるが、時間の経過とともに溶出速度が減少し、その結果薬物が完全には溶出されず、さらには溶解度がpHに依存する薬物の場合には消化液のpH変化によって薬物の溶出が影響されるという問題点があった。また腸溶粒と胃溶粒を混合した製剤では、胃液のpHや胃からの排泄時間等によって影響を受けやすく、十分な持続効果が得られないという問題点があった。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】 この発明の発明者らは上記の問題点を克服する目的で鋭意研究した結果、十分な

量の膨潤剤を添加して製造した製剤を水不溶性物質で被覆することにより、上記問題点を解決することができた。即ち、この発明の持続性製剤は、生体に投与した際に、水不溶性の被覆物質から成る皮膜を介して浸透してくる水分によって製剤中の膨潤剤が膨張しその膨張力によって皮膜が破れることによって始めて薬物が溶出する（すなわち薬物の溶出にラグタイムを生じる）ものである。

【0005】 従って、薬物の溶出が膜の破裂によって制御されるため、従来の製剤のような拡散制御や溶出制御とは全く異なり、(1)薬物の溶出速度やパターンがその薬物自身の溶解度や溶出速度に影響されない、(2)薬物の溶出速度やパターンが消化液のpHの変化に依存しない、(3)薬物が製剤中から完全に溶出する等のすぐれた特徴を有するものである。

【0006】 さらに発明者らは、その後の詳細な研究により、剤型が球型粒または顆粒の場合には、個々の球型粒または顆粒毎の水不溶性の被覆物質の量（濃度）、膨潤剤の量等の変動により、個々の球型粒または顆粒の間にラグタイムの変動が生じ、そのため製剤全体として、一定時間のラグタイムの後に薬物の溶出が0次パターンに従って起こること、あるいは剤型が錠剤の場合には、一定時間のラグタイムの後に速やかに薬物の溶出が起こること、並びに製剤中の膨潤剤の種類および量、水不溶性の被覆物質の種類および量（濃度）、製剤の大きさ等を変えらることによりこれらの製剤のラグタイムを自由に制御できることを見出してこの発明を完成した。

【0007】 この発明の持続性製剤において、剤型が球型粒または顆粒の場合にはラグタイムの異なる種々の球型粒または顆粒を適宜混合することによって種々の薬物溶出パターンすなわちリピートパターン（薬物の溶出が一定時間後にくり返し起こる）、0次パターン（薬物の溶出速度が一定である）、逆一次パターン（薬物の溶出速度が時間の経過に伴って増加する）およびシグモイドパターン（薬物の溶出速度が溶出の初期および後期において小さく、中期において大きい。）等を得ることができる。また剤型が錠剤の場合には、速かに溶出する製剤等と組み合わせることによって上記のリピートパターンを得ることができる。

【0008】 この発明の持続性製剤の剤型としては上記のような例えば球型粒、顆粒、錠剤等が挙げられる。この発明の持続性製剤に適用される薬物としては、塩基性薬物および酸性薬物が挙げられる。塩基性薬物としては例えばメトクロプラミド、スルピリド、酒石酸メトプロロール、チアプライド、ゾレピン、シメチジン等が挙げられる。酸性薬物としては例えばジクロフェナク、ペニシリンまたはフェオロスボリン系抗生物質等が挙げられる。これらの薬物の中で、例えばFK235物質のように水に難溶性の薬物については、あらかじめ易溶性の固溶体等に通導いてもよい。この固溶体は例えば薬物を水溶

性高分子【例えばヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール誘導体（ポリエチレングリコール6000、ポリエチレングリコール1500等）等】の中に均一に分散させることによって製造される。

【0009】この発明の持続性製剤で剤型が球型粒または顆粒である製剤の製法を以下に説明する。まず最初にノンパレル粒を核として薬物と膨潤剤の混合物を被覆する。例えばノンパレル粒（ショ糖の球型粒；商標、フロイント産業株式会社製）を遠心造粒機の中に入れ回転させるか、または流動層造粒機の中に入れ、空気で粒を吹き上げて転動する。この粒を核として適当な溶媒（例えば水、エタノール等）に溶解した結着剤（例えばヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム等）を噴霧しながら薬物と膨潤剤の混合物を粒に被覆する。別の方法として、薬物、膨潤剤、賦形剤（例えば、ショ糖、乳糖、マンニト、微結晶セルロース等）およびこの分野で通常用いられる添加剤等を含む顆粒を常法により製造する方法も用いられる。

【0010】ここで用いられる膨潤剤としては、例えば崩壊剤【例えば低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、Ac-D-i-Sol（アクーゾール、カルボキシメチルセルロースナトリウム；商標、エフエムシー株式会社製）、ExploTab（エクスプロタブ、デンプングリコール酸ナトリウム；商標、エルゴンデンプル株式会社製）デンプン、寒天等】、合成ポリマー（例えばポリビニルアセテート、ポリアクリル酸、アクリレート共重合体、ポリエチレングリコール等）、無機塩（例えば塩化マグネシウム、硫酸カルシウム等）、有機塩（例えば炭酸ナトリウム、重炭酸カルシウム等）、糖（例えばd-マンニトール、ショ糖、グルコース等）、酒石酸、アルブミン、尿素等が挙げられる。ここで低置換度ヒドロキシプロピルセルロースと、ヒドロキシプロピキシ基の重量比が5~16%であるヒドロキシプロピルで置換されたセルロースである。また発泡剤（例えば重炭酸ナトリウムと酒石酸の混合物等）も膨潤剤の代わりを用いる。

【0011】このようにして製造された球型粒または顆粒における薬物の量は好ましくは0.1~5.0重量%であるが、必ずしもこれに限定されずその薬物の用量に応じて変えることができる。また、膨潤剤は、所定時間経過後に水分により膨潤した膨潤剤が膜を破裂させるのに十分な量含まれていることが必要であり、製剤中の膨潤剤の含量は通常30~80%であるが、この数値は膨潤剤の種類、膜の材質および使用量、あるいはラグタイム

の設定時間等により適宜定められる。

【0012】この発明の持続性製剤で剤型が錠剤の製法を以下に説明する。まず最初に薬物、膨潤剤、上記の賦形剤および滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウム等）を混合し、常法に従って錠剤を製造する。錠剤中の薬物および膨潤剤の量は好ましくはそれぞれ0.1~3.0重量%および1.0~6.0重量%であるが、必ずしもこの量に限定されるものではない。

【0013】最後に、上記の各製法により製造された各製剤（球型粒、顆粒および錠剤）の表面に水不溶性の被覆物質および添加剤（例えばタルク、ポリエチレングリコール、シリコン、ジエチルセバケート、二酸化チタン等）を水不溶性の膜をつくるために常法により被覆する。すなわち例えば上記の製剤を流動層造粒機の中に入れ、空気により吹き上げ転動しながら、適当な溶媒（エタノール、ジクロルメタン等）に溶解した水不溶性の被覆物質および溶解または懸濁した添加剤を被覆することによって製造される。水不溶性の被覆物質としては、例えばエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、シェラック、ポリメチルスチレン、ポリビニルアセテート、ポリジエチルアミノメチルスチレン、ジメチルアミノエタクリレート-メチルメタクリレート酸共重合体【例えばオイドラギットE-30D、オイドラギットRLおよびオイドラギットRS（商標；ロームファーマ社製）】、ワックス等が挙げられるが、この中でエチルセルロースが最も好ましい。上記の製剤に対する水不溶性の被覆物質の量は好ましくは1~5.0重量%であるが、必ずしもこの量に限定されず、必要とされるラグタイムに応じて変えることができる。このようにして製造されたこの発明の持続性製剤の好ましい大きさは直径0.5~2.0mmである。

#### 【0014】

【発明の効果】以下に、この発明の効果を示すために代表的な試験結果を挙げる。

溶出試験1（薬物；メトプロプラミド）

試験製剤A：後記実施例1で得られた製剤

試験製剤B：後記実施例2で得られた製剤

試験法I：第10改正日本薬局方 溶出試験法I I（パドル法）【第1液(pH1.2), 900ml, 37°C, 100r.p.m.】

40 試験法II：第10改正日本薬局方 溶出試験法II（パドル法）【第2液(pH6.8), 900ml, 37°C, 100r.p.m.】

試験結果

溶出試験結果を以下の表1および2に示す。

【表1】

試験製剤	試験法	溶 出 率 (%)				
		1 時間	2 時間	4 時間	6 時間	8 時間
A	I	2	20	98	100	100
	II	0	14	91	99	100

【表 2】

試験製剤	試験法	溶 出 率 (%)			
		1 時間	1.25 時間	1.5 時間	2 時間
B	II	0	95	98	100

表 1 には、この発明の持続性製剤の薬物と膨潤剤が混合されている製剤における溶出試験結果を示す。この結果から明らかなように、薬物は一定のラグタイムの後に溶出を開始し、さらに薬物の溶出速度とパターンは溶出試験液の pH に依存しないことがわかる。表 2 にはこの発明の持続性製剤で錠剤の場合には一定のラグタイムの後に薬物が速やかに溶出することがわかる。以上述べたようにこの発明の持続性製剤は種々の優れた効果を有しており、従来技術のもつ問題点を解決したものである。

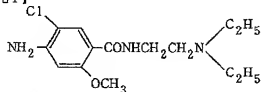
## 【0015】

【実施例】以下この発明を実施例に従って説明する。実施例に用いた薬物の化学名と構造式を以下に示す。

(1) 化学名：2-メトキシ-4-アミノ-5-クロロ-N-(β-ジエチルアミノエチル) ベンズアミド (メトクロプラミド)

構造式：

## 【化 1】



## \* 【0016】 実施例 1

ノンパレル粒 (500 g) を遠心造粒機に入れ回転させる。エタノールと水の混液 (85 : 15 容量比) (31) に溶解したヒドロキシプロピルメチルセルロース (150 g) を噴霧しながら、メトクロプラミド (170 g) と低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (1000 g) の混合物を上記の粒に被覆する。エタノールに溶解したエチルセルロースおよび懸濁したタルクを上記の粒に噴霧して被覆し、目的とする製剤を得る。上記の粒に対するエチルセルロースの量 (濃度) は 13.2 重量% である。

## 【0017】 実施例 2

メトクロプラミド (7.7 g)、乳糖 (42 g)、微結晶セルロース (30 g)、Ac-Di-Sol (20 g) およびステアリン酸マグネシウム (0.3 g) を混合し、直打法により錠剤を製造する。エタノールに溶解したエチルセルロースを噴霧して被覆し持続性製剤を得る。この製剤は一錠中以下の組成を有する。

## 【数 1】

メトクロプラミド	7.7mg
乳糖	42 mg
微結晶セルロース	30 mg
Ac-Di-Sol	20 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.3mg
エチルセルロース	5.2mg
	105.2mg

\*40

る。

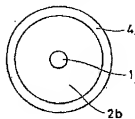
【図 2】実施例 2 で開示された持続性製剤の断面図である。

\* (1) …… ショ糖の粒 (核)

(2b) …… 薬物と膨潤剤の混合物

\* (4) …… 膜

【図 1】



【図 2】

